

Autoreferat

1. Imię i nazwisko: **Ákos Nemecz**
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

Ph.D. w dziedzinie chemii i biochemii: University of California-San Diego (UCSD), La Jolla, CA, USA: wrzesień 2011

Tytuł: „Towards an understanding of human alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor selectivity: the creation and characterization of a soluble ligand binding domain template” PLN: „Ku zrozumieniu selektywności ludzkiego receptora alfa-7 nikotynowego acetylocholino: tworzenie i charakteryzacja matrycy domeny wiążącej rozpuszczalny ligand.”

M.S. z chemii i biochemii: UCSD, La Jolla, CA, USA: maj 2007

B.S. w informatyce, B.S. w biochemii z nieletnim w języku francuskim: North Carolina State University (NCU), Raleigh, NC, USA: maj 2004

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

• Adiunkt-UMK w Toruniu	Toruń, Polska	kwiecień 2021-obecnie
• Post-doktor-Institut Pasteur	Paryż, Francja	listopad 2012-sierpień 2020
<i>Główne obszary studiów:</i> neuronauka, biochemia		<i>Doradca:</i> dr Pierre-Jean Corringer
• Post-doktor-UCSD	San Diego, CA	styczeń 2012-paźdz. 2012
<i>Główne obszary studiów:</i> neurofarmakologia, biochemii		<i>Doradca:</i> dr Palmer W. Taylor
• Młodszy Chemik-Kultech	RTP, NC	wrzesień 2004-sierpień 2005
• Asystent naukowy-Wydział Biochemii NCSU	Raleigh, NC	wrzesień 2003-maj 2004
• Asystent w laboratorium biochemicznym-	Lyon, Francja	kwiecień 2003-czerwiec 2003
<i>École Supérieure Chimie Physique Électronique de Lyon (CPE)</i> <i>Laboratoire de Génie Enzymatique et Biomoléculaire</i>		

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.). Omówienie to winno dotyczyć merytorycznego ujęcia przedmiotowych osiągnięć, jak i w sposób precyzyjny określać indywidualny wkład w ich powstanie, w przypadku, gdy dane osiągnięcie jest dziełem współautorskim, z uwzględnieniem możliwości wskazywania dorobku z okresu całej kariery zawodowej.

Po ukończeniu pracy doktorskiej moje badania zostały poświęcone badaniu skomplikowanych mechanizmów pentamerycznych kanałów jonowych bramkowanych ligandem (pLGIC), ze szczególnym uwzględnieniem receptorów nikotynowych acetylocholino (nAChR). Receptory te odgrywają kluczową rolę w przekazywaniu synaptycznym i są powiązane z różnymi zaburzeniami neurologicznymi, w tym chorobą Alzheimera, schizofrenią, chorobą Parkinsona i uzależnieniem.

Pracę tę można podzielić na trzy kluczowe aspekty.

- Analiza strukturalna i funkcjonalna pLGIC
- Badanie mechanizmu regulacji receptorów nikotynowych acetylocholin
- Rozwój nanociał jako modulatorów i narzędzi badawczych

Analiza strukturalna i funkcjonalna pLGIC

Zrozumienie strukturalnych podstaw funkcji receptora jest fundamentalne dla opracowania odpowiednich terapii. Podczas mojego stażu podoktorskiego w Instytucie Pasteura pracowałem głównie z prokariotycznymi pLGIC. W tamtym czasie te prokariotyczne receptory były jedynymi, które zostały strukturalnie rozdzielone i jako takie były używane jako modele do opisu mechanizmów strukturalnych zaangażowanych w funkcję pLGIC, w nadziei, że bezpośrednio korelują z receptorami ssaków. Scharakteryzowałem nowo odkryty receptor z endo-symbionta *Tevnia jerichonana* (sTeLIC), który wydawał się konstytutywnie aktywny w warunkach alkalicznych, gdzie modulatory wiążące się w kieszeni przedsiionkowej mogły znacznie to wzmacnić (Hu H. & Nemezc Á., et al., 2018). Moją rolą była całkowita charakterystyka funkcjonalna, podczas gdy współautor dostarczył wyjaśnienia strukturalnego. Badałem również modulację kanału jonowego bramkowanego ligandem *Gloeobacter violaceus* (GLIC), skupiając się na roli specyficznych reszt i ich udziale w aktywacji receptora (Nemezc Á., et al. 2017). Łącznie badania te zapewniły głębsze zrozumienie zmian konformacyjnych, które leżą u podstaw aktywacji i modulacji receptora. Ponadto, w połączeniu z niektórymi wcześniej opublikowanymi badaniami, wykazali, że w obrębie prokariotycznych pLGIC istnieją co najmniej dwie unikalne rodziny, z których jedna zachowuje się inaczej niż jakikolwiek ssak pLGIC. To, wraz z postępem w kriomikroskopii elektronowej, odsunęło dziedzinę od stosowania prokariotycznych receptorów jako szablonów i zamiast tego pracowało bezpośrednio z ludzkimi receptorami.

Oprócz mojej głównej pracy, pomagałem w badaniach nad modulacją GLIC. Badania te, przeprowadzone głównie przez dr Catherine Van Renterghem-Lalande, ujawniły znaczenie nienaruszonej kieszeni przedsiionkowej dla pozytywnej modulacji GLIC (Van Renterghem C. et al., 2024), a także podkreśliły złożoną interakcję między wiązaniem ligandu a stanami konformacyjnymi receptora (Van Renterghem C. et al., 2023), oferując nowe potencjalne cele interwencji terapeutycznej. Pomogłem również scharakteryzować funkcjonalnie mutanty, które powstały w ramach pierwszej publikacji opisującej mechanizm otwierania pLGIC, ponieważ GLIC był pierwszym receptorem, który miał rozwiązany stan konformacyjny otwarty i zamknięty (Sauguet L. & Shahsavari A. & Poitevin F., et al. 2014).

Poniższa lista artykułów badawczych (w kolejności chronologicznej od najnowszego do najstarszego) podkreśla wyżej wymieniony temat badania mechanizmu działania i właściwości farmakologicznych kationowych pLGIC, a także obejmuje pionierski przegląd opublikowany w *Neuron*, którego byłem głównym autorem (* oznacza równy wkład, a § oznacza autorów korespondencyjnych).

- Van Renterghem C. §, Nemezc Á., Medjebeur K., Corringer P-J. § “Short-chain monocarboxylates as negative modulators of allosteric transitions in *Gloeobacter violaceus* ligand-gated ion channel, and impact of a pre-β5 strand (Loop Ω) double mutation on crotonate, not butyrate effect.” *Physiol Rep* (2024-02-11); 12(3):e15916. DOI: 10.14814/phy2.15916
- Van Renterghem C. §, Nemezc Á., Delarue-Cochin S., Joseph D., Corringer P-J. § “Fumarate as positive modulator of allosteric transitions in the pentameric ligand-gated ion channel GLIC: Requirement of an intact vestibular pocket.” *J Physiol* (2023-06); 601(12):2447-2472. DOI: 10.1113/JP283765. Epub 2023-04-27
- Hu H. *, Nemezc Á. *, Fourati Z., Van Renterghem C., Sauguet L., Corringer P-J., Delarue M. § “The active form of a new bacterial pentameric ligand-gated ion channel displays a widely open pore and is stabilized by an allosteric activator.” *Proc Natl Acad Sci U S A* (2018-04-24); 115(17):E3959-E3968. DOI: 10.1073/pnas.1717700115
- Nemezc Á., Hu H., Fourati Z., Van Renterghem C., Delarue M., Corringer P-J. § “Full mutational mapping of titratable residues helps to identify proton-sensors involved in the control of channel

gating in the *Gloeobacter violaceus* pentameric ligand-gated ion channel.” *PLoS Biol* (2017-12-27); 15(12):e2004470. DOI: 10.1371/journal.pbio.2004470

- Nemečz Á.*, Prevost, M.S.*, Menny A.*, Corringer P-J. § “Emerging Molecular Mechanisms of Signal Transduction in Pentameric Ligand-Gated Ion Channels.” *Neuron* (2016-05-04); 90(3):452-70. Review. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.03.032
- Sauguet L.*, Shahsavari A.*, Poitevin F.*, Huon C., Menny A., Nemečz Á., Haouz A., Changeux J-P, Corringer P-J, Delarue M. § “Crystal structures of a pentameric ligand-gated ion channel provide a mechanism for activation.” *Proc Natl Acad Sci U S A* (2014-01-21); 111(3):966-71. DOI: 10.1073/pnas.1314997111

Badanie mechanizmu regulacji receptorów nikotynowych acetylocholin

Po zakończeniu stażu podoktorskiego przeszedłem do głównego przedsięwzięcia badawczego, którego celem jest wyjaśnienie mechanizmów regulacyjnych nAChR, w szczególności poprzez ich domeny wewnątrzkomórkowe. Domena ta pozostała stosunkowo niezbadana, a zrozumienie tych mechanizmów jest kluczowe, ponieważ dysfunkcje w nAChR są powiązane z kilkoma zaburzeniami neurologicznymi.

W tym celu uzyskałem grant NCN/Norway Grants na projekt zatytułowany „Badanie mechanizmu regulacji receptorów nikotynowych acetylocholin” (POLS-2020/37/K/NZ3/04098). W ramach tego projektu zaprojektowaliśmy białka chimericzne łączące domenę wewnątrzkomórkową nAChR z rozpuszczalnymi białkami homologicznymi. Celem było wykorzystanie tych chimer do zidentyfikowania partnerów oddziałujących, którzy modulują funkcję receptora, i ustalenia struktury tej domeny. Niestety, w trakcie tej pracy opublikowano strukturę domeny wewnątrzkomórkowej $\alpha 7$ -nAChR i pomimo wielu prób w różnych warunkach, uzyskanie dużych stabilnych ilości rozpuszczalnej pentamerycznej formy tych chimer okazało się trudne, co doprowadziło mnie do zmiany kierunku w tym projekcie.

Równolegle wygenerowaliśmy wiele mutantów, aby zbadać rolę specyficznych reszt w ekspresji i funkcji tych chimericznych konstrukcji. Co godne uwagi, udało nam się stworzyć interfejs $\alpha 4/\alpha 4$, co otworzyło możliwości zbadania regulacji selektywnej podtypowo. Aby to zbadać dalej, opracowaliśmy syntetyczną bibliotekę przeciwciał jednodomenowych, nanociał, ukierunkowaną na specyficzne interfejsy receptorów. Ten aspekt wyżej wymienionego grantu wprowadza ostatni podtemat mojej pracy:

Rozwój nanociał jako modulatorów i narzędzi badawczych

Wstępna charakterystyka tych nanociał na potrzeby projektu POLS jest obiecująca i obecnie badamy ich potencjał w badaniach immunoprecypitacji w celu zidentyfikowania nowych białek regulacyjnych. Ta praca nie została jeszcze opublikowana, ale w związku z tym projektem moje laboratorium napisało przegląd nanociał i ich znaczenia dla pLGIC (Nemečz D. et al. 2024), chociaż przegląd ten nie powinien być wliczany do mojej habilitacji, ponieważ jest dziełem dr Doroty Nemečz.

Opracowanie biblioteki syntetycznych nanociał wynikało z pracy doktoranta, którą nadzorowałem podczas mojego stypendium podoktorskiego. Wygenerował on nanociała, z pomocą współpracowników w laboratorium dr Pierre'a Lafaye'a w Instytucie Pasteura, poprzez immunizację alpaki, które działają jako ciche i pozytywne allosteryczne modulatory $\alpha 7$ -nAChR (Li Q. et al. 2023). Te nanociała wykazały obiecujące działanie w modulacji aktywności receptora bez wywoływania odpowiedzi agonistycznej, oferując potencjalne ścieżki terapeutyczne w przypadku schorzeń związanych z dysfunkcją $\alpha 7$ nAChR. Otrzymałem grant NCN-OPUS (2021/41/B/NZ7/03101) zatytułowany „Zwalczanie uzależnienia poprzez ukierunkowanie na receptory nikotynowe $\alpha 3\beta 4$ -acetylocholin”, który bada wszechstronność nanociał VHH przeciwko $\alpha 3\beta 4$ -nAChR. Dwóch doktorantów pod moim nadzorem pracuje nad tym i nad pracą nad $\alpha 4\beta 2$ -nAChR, która wynika z grantu POLS. Poniżej wymieniono dwa artykuły z tą samą nomenklaturą, co powyżej, gdzie* oznacza równy wkład, a § oznacza autorów korespondencyjnych.

- Nemečz D. §, Nowak W.A., Nemečz Á. § “VHH nanobody versatility against pentameric ligand-gated ion channels.” *J Med Chem* (2024-06-13); 67(11):8502-8518. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.4c002316

- Li Q., *Nemecz Á.*[§], Aymé G.[§], Baachaoui R., Prevost M.S., Pons S., Dejean de la Bâtie G., Barilone N., Maskos U., Lafaye P., Corringier P-J.[§] “Generation of nanobodies acting as silent and positive allosteric modulators of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor.” *Cellular and Molecular Life Sciences* (2023), May 25; 80(6):164. DOI: 10.1007/s00018-023-04779-8

Ponadto, w wyniku pracy, w której pomagałem podczas studiów doktoranckich, po mojej rozprawie ukazały się trzy następujące publikacje, skupiające się na generowaniu i charakterystyce modulatorów dla nAChR:

- Yamauchi J.G., Gomez K., Grimster N.P., Dufoil M., *Nemecz Á.*, Fotsing J.R., Ho K-Y., Talley T.T., Sharpless K.B., Fokin V.V., Taylor P.[§] “Synthesizing selective agonists for the $\alpha 7$ nicotinic receptor with *in situ* click-chemistry on acetylcholine binding protein templates.” *Mol. Pharmacol.* (2012), Oct; 82(4):687-99. DOI: 10.1124/mol.112.080291

- Rojsanga P., Boonyarat C., Utsintong M., *Nemecz Á.*, Yamauchi J.G., Talley T.T., Olson A.J., Matsumoto K., Vajragupta O.[§] “The effect of crebanine on memory and cognition impairment via the alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor.” *Life Sci.* (2012), Aug 21; 91(3-4):107-14. DOI: 10.1016/j.lfs.2012.06.017

- Grimster N.P., Stump B., Fotsing J.R., Weide T., Talley T.T., Yamauchi J.G., *Nemecz Á.*, Kim C., Ho K-Y., Sharpless K.B., Taylor P., Fokin, V.V.[§] “Generation of candidate ligands for nicotinic acetylcholine receptors via *in situ* click chemistry with a soluble acetylcholine binding protein template.” *J Am Chem Soc* (2012), April 18; 134(15):6732-40. DOI: 10.1021/ja3001858

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

Cała moja działalność naukowa/kariera była prowadzona na arenie międzynarodowej (w odniesieniu do Polski), z wyjątkiem ostatnich czterech lat. Ta praca była szczególnie międzynarodowa w ogólnym sensie, ponieważ odbyłem studia licencjackie w Stanach Zjednoczonych, ale w tym czasie spędziłem trochę czasu w Lyonie we Francji, gdzie dołączyłem do laboratorium, aby zdobyć dodatkowe doświadczenie, podczas semestru za granicą. Następnie, przechodząc na drugie wybrzeże Stanów Zjednoczonych, ukończyłem studia doktoranckie i nawiązałem kontakty z szanowanym badaczem, dr Jean-Pierre Changeux w Instytucie Pasteura. Ten kontakt przyczynił się do mojej decyzji o przejściu na stypendium podoktoranckie w Instytucie Pasteura w Paryżu we Francji pod kierownictwem dr Pierre-Jeana Corringera, po krótkim okresie pracy podoktorskiej kontynuowanej w moim laboratorium doktoranckim. Poniższa lista wskazuje wszystkie stanowiska naukowe, które zajmowałem poza Polską:

- Paryż, Francja, UE: Post-doktor-Institut Pasteur (2012-2020)
- San Diego, Kalifornia, USA: Post-doktor UCSD (2011-2012)
- San Diego, Kalifornia, USA: Doktorant UCSD (2005-2011)
- Raleigh, Karolina Północna, USA: Młodszy Chemik-Kultech jako podwykonawca Agencji Ochrony Środowiska (2004-2005); Asystent naukowy-NCSU (2003-2004)
- Lyon, Francja, UE: Asystent w laboratorium biochemicznym -CPE (2003)

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

NAUCZANIE

Chociaż moje doświadczenie w nauczaniu jest ograniczone, miałem okazję, choć głównie w roli asystenta nauczyciela, doskonalić swoje umiejętności nauczania naukowego w wielu okolicznościach. Poniżej wymieniono te stanowiska:

- **Nauczyciel** Toruń, Polska Marzec 2022-Kwiecień 2022
UMK w Toruniu
Komunikacja komórkowa i transdukcja sygnałów-nauczana połowa kursu
- **Asystent nauczyciela-** La Jolla, CA, USA Styczeń 2006- Kwiecień 2007
Wydział Chemii i Biochemii UCSD
Biochemical Energetics and Metabolism (Biochemiczną Energetyką i Metabolizmem)- Prowadził sesje problemowe i oceniane egzaminy
Organic Chemistry Laboratory (Laboratorium Chemii Organicznej)- Instruowane, nadzorowane quizy i oceniane raporty laboratoryjne
Analytical Chemistry Laboratory (Laboratorium chemii analitycznej)- Instruowane, nadzorowane quizy i oceniane raporty laboratoryjne
General Chemistry (Chemia ogólna-drugi kwartał)- Prowadził trzy sesje problemowe w tygodniu.
- **Asystent nauczyciela -** Raleigh, NC, USA Czerwiec 2002-Lipiec 2002
Wydział Biochemii NCSU
Principles of Biochemistry (Zasady biochemii)- prowadził dwie sesje problemowe w tygodniu i oceniał egzaminy

Bariera językowa i moja rola jako naukowca badawczego doprowadziły do przeszkód administracyjnych w mojej zdolności do nauczania zajęć uniwersyteckich na moim obecnym stanowisku. Dlatego poza sferą naukową, ponieważ czuję, że moje doświadczenie w nauczaniu jest ograniczone, podjąłem dodatkowe godziny i zacząłem uczyć konwersacyjnego języka angielskiego uczniów 8 klasy w prywatnej szkole w Toruniu w Polsce od września 2024 r.

ZAPROSZONE WYKŁADY

W zakresie popularyzacji nauki miałem okazję wygłosić kilka wykładów na zaproszenie, jeden w trakcie studiów doktoranckich i dwa później:

- Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu (Toruń, Polska Maj 2019)
- Universidad Autónoma de Baja California (Tijuana, Meksyk Luty 2012)
- California State University-Dominguez Hills (Los Angeles, CA, USA Marzec 2010)

STANOWISKO/DZIAŁALNOŚĆ ORGANIZACYJNA

Podczas pracy doktorskiej byłem bardzo zaangażowany w działalność organizacyjną i w rezultacie kontynuowałem tę inicjatywę podczas mojego stypendium podoktorskiego. Byłem jednym z dwóch przedstawicieli wydziału neurobiologii w Instytucie Pasteura przez dwa lata podczas mojego stypendium (od 2018 do 2020). Poniższa lista szczegółowo opisuje pracę i stanowiska:

- **Institut Pasteur Przedstawiciel podoktorancki-** Katedra Neurologii (2018-2020)
- **Clinton Global Initiative University** (2011)- Wolontariusz
- **UCSD-Graduate Student Association (GSA)-Legislative Liaison** (Łącznik legislacyjny) (2009-2010)
Przewodniczący: Legislative Affairs Committee (Komisja Spraw Legislacyjnych)
Delegat UCSD:
 - National Association for Graduate and Professional Students (NAGPS)/
Krajowe Stowarzyszenie Doktorantów i Studentów Zawodowych
 - University of California Student Association (UCSA)/
Stowarzyszenie Studentów Uniwersytetu Kalifornijskiego
 - Student Advocates for Graduate Education (SAGE)/
Rzecznicy studentów ds. edukacji doktorantów
- **Graduate Life Steering Committee** (Komitet Sterujący Życia Doktorantów) (2008-2010)- Studencki Współprzewodniczący, (2010-2011)- Członek
 - Podkomisja Mieszkaniowa (2008)- Przewodniczący
 - Podkomisja Badania Doświadczeń Doktorantów/Studentów Zawodowych (2008-2009)-
Członek, (2009-2011)- Przewodniczący
- **Studencka Komisja Nominacji Regentów** (2009)- Członek
- **Koordynator społeczny UCSD-GSA-** (2008-2009)
- **Affiliated Housing Advisory Committee** (Komitet Doradczy Mieszkalnictwa Stowarzyszonego) (2007-2008)- Członek
- **Przedstawiciel Chemii i Biochemii GSA** (2006-2010)

Członek:

- Komisja Finansów
- Komisja ds. Kampusu
- Komitet Kawiarni (Café Vita)

Współautor raportu uzupełniającego GPSES 2005

- **Doradca ds. mieszkaniowych-NCSU University Housing (2001-2002)**

7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

Oprócz informacji podanych powyżej uzyskałem również granty instytucjonalne na Uniwersytecie Mikołaja Kopernika. Jeden z nich dotyczył dwutygodniowego stażu w Instytucie Pasteura w Paryżu we Francji. Mobilność ta została sfinansowana w ramach możliwości IDUB-UMK w 2023 r. Obecnie jestem również współbadaczem w ramach grantu Emerging Fields od 2023 r. do 2025 r. zatytułowanego „Cells as EXperimental platforms and bioFACTories (CEXFact)”, który jest również finansowany w ramach inicjatywy IDUB-UMK.

.....
(podpis wnioskodawcy)